

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ АНЕСТЕТИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ (ОТКРЫТАЯ БАЗА ДАННЫХ)

В. В. Лихванцев^{1,2}, Ю. В. Скрипкин¹, О. А. Гребенчиков^{1,2}

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, Россия
107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Московский областной клинический НИИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Investigation of the Clinical Value of Anesthetic Preconditioning (An open-access database)

V. V. Likhvantsev^{1,2}, Yu. V. Skripkin¹, O. A. Grebenchikov^{1,2}

¹ V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031

² M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute
61/2 Schepkin Street, Moscow 129110, Russian Federation

DOI: 10.15360/1813-9779.2014.10.4.82-85

Одним из многообещающих направлений современной анестезиологии является попытка клинического использования эффекта анестетического преко́ндиционирования. Феномен анестетического преко́ндиционирования открыт и активно исследуется на протяжении последних 10 – 15 лет [Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A., 1986]. Суть явления заключается в попытке фармакологическими препаратами (в данном конкретном случае – общим анестетиком севофлураном) воспроизвести эффект ишемического преко́ндиционирования.

Пожалуй, на сегодняшний день нет необходимости доказывать наличие у севофлурана кардиопротекторных свойств, подобный эффект был неоднократно продемонстрирован в эксперименте и клинике [De Hert S. G., Van der Linden P. J., ten Broecke P. W. et al., 2001]. Однако, если достигнутый результат – уменьшение зоны инфаркта миокарда – легко воспроизводим, то молекулярные механизмы подобного эффекта остаются неизученными. Считается, что в миокарде, который подвергается процедуре ишемического преко́ндиционирования, происходит ряд метаболических и физиологических изменений, включая снижение пула адениновых нуклеотидов (сумма АТФ + АДФ + АМФ), накопление внутриклеточной глюкозы, накопление креатинфосфата [Jennings R. B., Sebbag L., Schwartz L. M., Crago M. S., et al., 2001]. При втором

One of the most promising directions in modern anesthesiology is an employing of anesthetic preconditioning in clinical practice. Phenomenon of anesthetic preconditioning has been discovered and extensively investigated during the last 10 – 15 years. The essence of the phenomenon lies in the attempt of pharmacological intervention to reproduce the effect of ischemic preconditioning. One of pharmacological agents most suitable for the purpose of preconditioning is sevofluran (sevoran).

Nowadays there is no need to prove cardioprotective properties of sevoflurane since its effects have been repeatedly reproduced in experimental and clinical studies. The problem, however, is still exists. This problem includes an absence of proper elucidation of clinical significance of preconditioning by sevofluran, and opinions of the investigators are controversial. Some anesthesiologists believe that the use of sevoflurane, in comparison with the TIA, facilitates recovery during the early postoperative period and reduces perioperative mortality. Others believe that collected data are insufficient for such categorical conclusions. We cannot exclude that ambiguous results regarding the clinical relevance of discussed phenomenon, are at least partly related to the procedure and sevoflurane use during research studies. Too many pharmacological agents may prevent or cancel the effect of anesthetic preconditioning. Analysis of the published literature indicates that not all

Адрес для корреспонденции:

Лихванцев Валерий Владимирович
E-mail: lik0704@gmail.com

Correspondence to:

Likhvansev Valeriy Vladimirovich
E-mail: lik0704@gmail.com

эпизоде ишемии изменения существенно отличаются от реакции неподготовленного миокарда. Важно, что намного более медленно расходуется АТФ, медленнее нарастает и внутриклеточный ацидоз [Charlat M. L., O'Neill P. G., Hartley C. J., Roberts R., et al., 1989]. В недавней работе Juhaszova и соавт. 2004 г. [Juhaszova M., Zorov D. B., Kim S. H., Pepe S., 2004] было показано, что большинство описанных сигнальных путей имеют конечным эффектом ингибирование активности киназы гликогенсинтетазы (GSK-3). Именно ингибирование GSK-3 уменьшает зону инфаркта и способствует постишемическому восстановлению функции органа. Однако, насколько значим данный механизм для реализации эффекта анестетического прекондиционирования севофлурана, остается неясным.

Кроме того, проблема заключается и в доказательстве клинической значимости обсуждаемого феномена, а здесь мнения исследователей расходятся. Часть анестезиологов считает, что применение севофлурана в сравнение с ТВА облегчает течение раннего послеоперационного периода и уменьшает периоперационную летальность [De Hert S. G., ten Broecke P. W., Mertens E., et al., 2002; De Hert S. G., Longrois D., Yang H., Fleisher L. A., 2008; Garcia C., Julier K., Bestmann L., et al., 2005.]. Другие полагают, что собранных данных недостаточно для столь категоричных выводов [Symons J. A., Myles P. S., 2006]. Нельзя исключить, что неоднозначные результаты по поводу клинической значимости обсуждаемого явления, по крайней мере, отчасти, связаны и с методикой применения севофлурана в процессе исследования. Слишком много фармакологических препаратов предотвращает или отменяет эффект анестетического прекондиционирования [Шевченко Ю. Л., Гороховатский Ю. И., Азизова О. А., Замятин М. Н., 2009; Weber N. C., Precker V., Shlack W., 2005]. Анализ литературы свидетельствует, что далеко не все авторы выдерживают «чистоту» исследования и, таким образом, обрекают себя на получение недостоверного результата [De Hert S. G., Longrois D., Yang H., Fleisher L. A., 2008].

В любом случае в настоящее время споры ведутся вокруг строго ограниченного перечня оперативных вмешательств, выполняемых на «открытом» сердце в условиях общего искусственного кровообращения и прежде всего — АКШ. Подобное ограничение связано с самой природой изучаемого явления, ведь для проявления эффекта прекондиционирования необходимы как минимум два условия:

- Наличие подобного эффекта у тестируемого препарата и
- Воздействие повреждающего фактора, в данном случае — ишемии.

И если наличие кардиопротекторных свойств у севофлурана — доказанный факт, то ишемия миокарда в клинике регулярно воспроизводима лишь в момент выполнения основного этапа кардиохирургического вмешательства.

Последнее утверждение нуждается в уточнении: считается, что ишемия миокарда достаточно регулярно

the authors maintain the «purity» of the study and thus doom themselves to unreliable results.

Nowadays the discussions about strictly limited range of surgical procedures on the «open» heart with total cardiopulmonary bypass and, above all, CABG, are still continuing. Effect of preconditioning requires at least two conditions to appear: 1) Presence of such effect in test drug, and 2) impact of a damaging factor, specifically, ischemia.

Whereas the cardioprotective properties of sevoflurane have been proved, myocardial ischemia in clinical settings is regularly reproduced only during the main phase of cardiac surgery.

The last statement needs to be clarified: it is believed that myocardial ischemia occurs fairly regularly only in cardiac surgery. At the same time, according to D.T. Mangano and colleagues myocardial ischemia in non-cardiac surgeries is observed in more than 74% patients with coronary artery disease. Ischemia is the main cause of morbidity and mortality in postoperative period. More than half of the 40,000 deaths after surgery in the U.S. result from cardiac causes. Thus, the problem of myocardial preconditioning is also relevant for routine abdominal surgery if patient refers to the so-called «high risk group» of cardiac complications. These patients are becoming more and more usual in surgical hospitals. Relevance of anesthetic preconditioning phenomenon to these patients is expected to be further examined in this study.

On the other hand, there is no information about the sevoflurane dose that initiate the process of anesthetic preconditioning, although it would be unreasonable to assume that the dose does not matter much. Some authors consider that full protection can only be achieved if concentration of sevoflurane is specially increased to 2 MAC during anesthesia.

Data of clinical significance of the anesthetic preconditioning effect on central nervous system are isolated, possibly due to the lack of any clear criteria for cognitive function assessment.

However, the problem is seemed to be extremely important, because one of possible answers — «anesthetic preconditioning has clinically significant consequences» — leads us to very serious conclusion that the choice of anesthesia affects the outcome of surgical treatment.

Thus, we conclude that despite the sufficient number of studies devoted to anesthetic preconditioning issue, sevoflurane administration technique has not been standardized, and the data are controversial. Fortunately, the final lethal and serious complications rate, that allow to judge the clinical significance of this phenomenon, are not so significant, and hence samples of many thousands patients are required to obtain reliable results. It is unlikely to perform this in single, and even in few hospitals in the foreseeable future. Multicenter, randomized study is extremely costly and hardly feasible in our country, at least nowadays.

We see the solution of specified problem in developing a database that can be completed and edited by any investigator who studies the problem of anesthetic preconditioning, and results can be seen by every registered user. The purpose of developing a database is to study the clinical

встречается только в кардиохирургии. В то же время, по данным Mangano D.T. с соавт., при некардиальных операциях ишемия миокарда наблюдается более чем у 74% пациентов с ИБС. Ишемия миокарда — основная причина заболеваемости и летальности после хирургических операций. Более чем половина из 40000 смертей после оперативных вмешательств в США обусловлена кардиальными причинами [Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M. et al., 1990; McConachie I., 2009]. Таким образом, проблема прекондиционирования миокарда актуальна и для рутинной полостной хирургии в том случае, если пациент относится к т.н. «группе высокого риска» развития кардиальных осложнений. А таких больных в хирургических стационарах становится все больше и больше [McConachie I., 2009]. Насколько значим для них феномен анестетического прекондиционирования и предполагается изучить в рамках настоящего исследования.

С другой стороны, отсутствуют сведения и о дозе севофлурана, инициирующей процесс анестетического прекондиционирования, хотя странно было бы допустить, что доза препарата совсем уж не имеет значения. Некоторые авторы считают, что рассчитывать на полноценную защиту можно лишь в том случае, если во время анестезии преднамеренно увеличивать концентрацию севофлурана до 2 МАК [Гороховатский Ю. И., Замятин М. Н., Гороховатская Н. Ю. и соавт., 2010].

Очевидно, что ишемическое прекондиционирование — универсальный механизм защиты клеток от гипоксии. Логично предположить, что и анестетическое прекондиционирование не начинается и не заканчивается в миокарде.

Вместе с тем, проблема представляется чрезвычайно важной, т.к. один из возможных ответов «анестетическое прекондиционирование имеет клинически значимые последствия», приводит нас к очень серьезному заключению о том, что выбор метода анестезии влияет на исход оперативного лечения.

Таким образом, приходится констатировать, что несмотря на достаточное количество работ, посвященных проблеме анестетического прекондиционирования, методики применения севофлурана не стандартизованы, а полученные данные противоречивы. К счастью, итоговые цифры летальности и частоты развития серьезных осложнений, по которым принято судить о клинической значимости изучаемого явления, не так велики, а значит для получения достоверного результата необходимы многотысячные выборки больных. Сделать это в рамках одного и даже нескольких лечебных учреждений в обозримый период времени вряд ли возможно. Многоцентровое рандомизированное исследование чрезвычайно затратно и вряд ли осуществимо в нашей стране, по крайней мере, сейчас.

Мы видим решение обозначенной проблемы в создании базы данных, пополнять и редактировать которую сможет любой исследователь, занимающийся изучением проблемы анестетического преконди-

ционного эффекта миокарда и центральной нервной системы анестетического прекондиционирования.

Principles of database structure

After a short registration process, investigator is invited to answer a few questions about the basic principles of his study design. The main purpose of the survey is to confirm the randomized study nature and its compliance to the GCP (Good Clinical Practice) principles. Further, it is possible to enter results into the database.

There is no lower limit on the number of patients included in this study, because static handling is performed not for each study separately, but for the whole database. Thus, even if author did not get statistically significant results, this fact does not interfere with inclusion of his data in a global study, and this is the main advantage of collective effort.

Answers to questions related to the methodological study features will help to further assess the impact of adjuvant drugs, anesthetic dose, etc. and generate the correct comparison groups.

There is no need to answer all the questions; if any parameter has not been studied, or required feature is missing in the study design, it is possible to choose «no», «not done» or leave the item blank.

Finally, the application contains reference material that can both help in the development of study design, and clarify to authors what is meant by any questionnaire item. Access to the application is propagated by the link from the main questionnaire, and by selecting the appropriate menu item.

Scientific Council of the project reserves the right to exclude the most odious results from the study; studies, performed with violation of ethical norms and principles; studies that do not meet international standards for clinical research.

To the opinion of the Scientific Council, the best studies, will be entitled to priority publication in the magazine «General Reanimatology» that is included in list of issues recommended by Supreme Attestation Commission of Russian Federation.

Authors of the project are primarily interested in achieving scientific truth, not engaged and not aimed at obtaining a positive result «at any cost», so data where the effect is lacking are no less welcome than the data confirming positive impact of anesthesia with sevoflurane. This project represents our initiative of authors and is not supported by any pharmaceutical company and has no sources of funding.

Site of the project: <http://sevo.niiorramn.ru/>

ирования, а видеть результаты — любой зарегистрированный пользователь.

Цель создания базы данных — изучение клинической значимости эффекта анестетического прекондиционирования миокарда и ЦНС.

Принцип построения базы данных

После короткой процедуры регистрации исследователю предлагается ответить на несколько вопросов об основных принципах построения проведенного им исследования. Основная цель опроса — подтвердить рандомизированный характер работы и соответствие ее принципам GCP (Good Clinical Practice). Далее становится возможным внести полученные результаты в базу данных.

Нижнего лимита по количеству больных, включенных в исследование, не существует, т. к. статистическая обработка проводится не по каждому исследованию отдельно, а в полном объеме базы данных. Таким образом, даже если сам автор не получил статистически достоверного результата, это никак не мешает включению его материала в глобальное исследование, и это — основное преимущество коллективных усилий.

Ответы на вопросы, связанные с методическими особенностями исследования, помогут в дальнейшем оценить влияние адьювантных препаратов, дозы анестетика и т.д. и формировать корректные группы сравнения.

Нет необходимости отвечать на все вопросы анкеты, если исследование данного параметра не проводилось, или требуемая характеристика отсутствует в дизайне проведенного исследования; существует возможность выбрать опцию «нет», «не проводилось» или оставить пункт незаполненным.

И, наконец, в приложении находится справочный материал, который может помочь, как при разработке дизайна исследования, так и подсказать авторам, что именно подразумевается под тем или иным пунктом анкеты. Попасть в приложение можно, пройдя по ссылке из основной анкеты, а также выбрав соответствующий пункт меню.

Научный совет проекта оставляет за собой право исключить из исследования наиболее одиозные результаты; работы, выполненные с нарушением этических норм и принципов или не отвечающие Международным стандартам проведения клинических исследований.

Лучшие, по заключению Ученого совета, работы получают право на внеочередную публикацию результатов на страницах журнала «Общая реаниматология», входящего в список изданий, рекомендованных ВАК РФ.

Авторы проекта прежде всего заинтересованы в получении научной истины, не ангажированы и не нацелены на получение положительного результата «любой ценой», поэтому данные об отсутствии эффекта приветствуются ничуть не меньше, чем свидетельствующие о положительном влиянии анестезии на основе севофлурана. Проект — исключительно инициатива авторов, не поддерживается ни одной из фармацевтических компаний и не имеет источников финансирования.

Адрес проекта: <http://sevo.niioramn.ru/>